Aus der I. inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Neukölln
(Dir. Prof. Dr. Ehrmann)

Ueber die Einwirkung der Glutarsäure auf die Leucozyten senkende Wirkung des Phloridzins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Heinrich Hilfstein

aus Charlottenburg

Tag der Promotion:

19. XI. 26.

Buchdruckerei Dr. R. Dammert, Berlin S 42. Wassertorstrasse 50

132

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Arndt
Referent: Prof. Dr. Ehrmann
Korreferent: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0063

Ueber die Einwirkung der Glutarsäure auf die Leucozyten senkende Wirkung des Phloridzins.

Beim schweren Diabetes melitus treten im Harn Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton, in der Atemluft nur Aceton auf, eine Erscheinung, die man unter Hervorheben der wichtigsten Seite der Störung, der übermäßigen Säureausscheidung, als Acidose bezeichnet hat. Dieselben Substanzen finden sich auch bei gewissen Ernährungsbedingungen, die mit dem schweren Diabetes den Ausfall oder die geringe Verwertung von Kohlehydraten gemeinsam haben. Bei Tieren ließen sich die gleichen Störungen, die zur Acidose führen, experimentell durch Phloridzin hervorrufen. Bei Versuchen, die zur Klärung der Frage, ob Amino- und Oxysäuren einen Einfluß auf die Acidosis hätten, unternommen wurden, fanden Bär und Blum, wie sie in einer 1907 veröffentlichten Arbeit mitteilten, daß die Einführung von Glutarsäure, als Natronsalz zubereitet injiziert, beim Phloridzinhund die Acidosis und die Zucker- und Stickstoffausscheidung im Harn bedeutend verminderte. Die Wirkung trat um so deutlicher hervor, je schwerer die Phloridzinvergiftung war, fehlte dagegen bei leichten Glykosurieen ohne Acidose, falls die Versuche nicht an glykogenfreien Tieren angestellt wurden. Der Einfluß der Glutarsäure auf die Zuckerausscheidung konnte nach ihrer Meinung auf verschiedene Weise zustande kommen.

1. dadurch daß die Glutarsäure dem Phloridzin direkt entgegengesetzt wirkte, es sozusagen neutralisierte,

2. daß die Nierenwirkung des Phloridzins durch eine direkte Nierenschädigung durch Glutarsäure aufgehoben und Dextrose und Acetonkörper im Organismus retiniert würden.

3. war es möglich, daß die Umsetzung von Eiweiß in Zucker, wie sie bei jedem schweren Diabetes, also auch beim vorgeschrittenen

Phloridzindiabetes angenommen werden mußte, durch Glutarsäure verhindert würde.

Die erste Auffassung ließ sich nicht halten, weil die Versuche keine quantitativen Beziehungen zwischen Gift und Gegengift erkennen ließen, d. h. daß kleine Phloridzindosen schon durch geringere Glutarsäuremengen in ihrer Wirkung unschädlich gemacht wurden als große und umgekehrt. Gegen den zweiten Erklärungsversuch sprach die Tatsache, daß an den dem Versuchstage folgenden Tagen keine vermehrte Ausscheidung der stickstoffhaltigen Substanzen und des Zuckers eintrat, was bei einer einfachen Retention zu erwarten war, da für diese Stoffe eine andere Verwertungs- oder Ausscheidungsmöglichkeit nicht in Betracht kam. Aus diesen Gründen ließen die Autoren die beiden ersten Erklärungsmöglichkeiten fallen und nahmen eine direkte Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge in dem Sinne an, daß sich die Glutarsäure mit den Vorstufen der Dextrose synthetischen Ursprungs verbände und ihre Verwandlung in Dextrose verhinderte.

In derselben Arbeit teilten Bär und Blum die Resultate mit Homologen der Glutarsäure mit. Die gleiche Wirkung wie die Glutarsäure hatten Adipinsäure, Pimelinsäure und Korksäure, während Azelainsäure, Sebacinsäure, Bernsteinsäure und Malonsäure, die entsprechenden normalen Dicarbonsäuren mit höherer und niedrigerer Anzahl von C-Atomen keinen der Glutarsäure ähnlichen Einfluß auf die Glykosurie und Stickstoffausscheidung ergaben. Den charakteristischen Einfluß auf die Zuckerbildung und die Acidose beim schweren Phloridzindiabetes des Hundes zeigten also nur die Dicarbonsäuren mit normaler Kette von 5—8 Kohlenstoffatomen. Bär und Blum fanden weiterhin, daß die Wirkung nicht verändert wurde, wenn an die Stelle aller Methylengruppen Alkoholgruppen treten. Als wesentlich für das Zustandekommen der Wirkung überhaupt, sahen sie das Vorhandensein der zwei Carboxylgruppen oder die Entstehung derselben im Organismus an. Sowohl die Theorie, als auch z. T. die Resultate von Baer und Blum würden von anderen Autoren angegriffen. So fanden Frank und Isaak von vier Phloridzinhunden nur bei einem nach Zufuhr von Glutarsäure das gleiche

Resultat wie Baer und Blum, in den drei anderen Versuchen waren die Resultate negativ oder der Harnzucker nahm zu. Wilenko gab unvollkommen phloridzinvergifteten Hunden bis 4 gr Glutarsäure und bemerkte nur geringe oder keine Wirkung auf die Ausscheidung des Zuckers und der Azetonkörper. Bei Kaninchen verhinderte er durch Zuführung von 0,8 gr Glutarsäure das bei Anwendung von 0,2 gr Phloridzin entstandene Erscheinen der Glykosurie. Wilenko war der Meinung, daß die Glutarsäure nicht spezifisch ändernd auf den Stoffwechsel wirke, sondern direkt auf die Niere.

Es war daher für die Beurteilung der Frage — sowohl des Angriffspunktes des Phloridzins wie der Glutarsäure — von Wichtigkeit, eine weitere Eigenschaft des Phloridzins der Wirksamkeit der Glutarsäure auszusetzen und eventuelle Veränderungen zu beobachten. Eine derartige Eigenschaft war die von A. Dünner und H. Berkowitz beschriebene Leucozytensenkung durch kleine subcutane Phloridzingaben. A. Dünner fand gelegentlich der Prüfung verschiedener Krankheiten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber einer bestimmten Phloridzinsdosis eine außerordentliche Empfindlichkeit der Diabetiker. Er war der Meinung, daß für den Grad der Glykosurie die Reizbarkeit des die Niere versorgenden Sympathicus ausschlaggebend sei, daß das Phloridzin also auf dem Wege des Sympathicus die Nierenzelle zur Glykosurie veranlasse. Durch diese Einschaltung des Sympathicus in den Wirkungsmechanismus des Phloridzins machte er die unbefriedigende Vorstellung von der Empfindlichkeit der Nierenzelle als solche überflüssig. Es kam nun für ihn darauf an, noch andere Wirkungen des Phloridzins auf das vegetative Nervensystem kennen zu lernen und so untersuchte er u. a. den Einfluß auf das Blut. Dünner und Berkowitz fanden nun nach subcutaner Injektion einer Dosis von 2—3 mg Phloridzin ausgesprochenen Leucopenieen. Wenn auch von einer absoluten Gesetzmäßigkeit nicht gesprochen werden konnte, so trat der Leucozytensturz gewöhnlich nach 15 Minuten ein und war nach einer Stunde geschwunden. Bei einer Reihe von Untersuchungen trat ein deutlicher Leucozytensturz bereits bei einer Phloridzindosis von unter 1 mg ein. Bei Nachprüfung dieser Versuche, die auf Veranlassung von Hans Jungmann

unternommen wurden, ergab sich das gleiche Resultat. Nachdem bei der betreffenden Versuchsperson der Nüchternwert der Leucozyten durch doppelte Zählung festgestelll war, erhielt sie subcutan 1 mg Phloridzin. Es wurden dann in Abständen von 10'—15' Zählungen vorgenommen und so das Leucozytenminimum bestimmt, das in der Mehrzahl der Fälle nach 15—20 Minuten eintrat. Wie die nachstehende Tabelle zeigt, senkten sich die Leucozytenwerte durchschnittlich um 20—30% des Anfangswertes.

Tabelle I

	Nüchtern-wert d. Leucozyten	15' nach d. Inj. v. 1 mg Phloridzin	20' p. Inj.	35' p. inj.	40' p. inj.	50' p. inj.	60' p. inj.
E. N. (Gravidität) . .	6100	4400		5900			
Di (Neurasthenie) .	6200	4200			6100		
Re (Tbc perilonaei) .	7000		5200			6600	
K (Adnexitis) . . .	6600			5200			6500
Kr (Fissura ani) . .	8300	6300		8400			
O (Otitis media) . .	7800		6000		6700		7700
Ka (Tbc pulm. latens)	5500		3900		5100		
Wc (Grippe) . . .	8000	6100		7900			
Fe (Icterus)	10600	6300				9400	

Bevor nun die weiteren Ergebnisse mit Glutarsäure, Phloridzin und Glutarsäure etc. mitgeteilt werden, nur noch ein Wort über die Zuverlässigkeit der Blutkörperchenzählungen im allgemeinen. Es sind besonders im Anschluß an die zahlreichen Untersuchungen, die zur Nachprüfung der hämoklastischen Krise angestellt wurden, Zweifel über die Verwertung solcher Zählungen geäußert worden, so die Mitteilung von Hofstädt, daß die Zahlen, die man bei nüchternen Personen durch Zählungen in Abständen von einer $^1/_4$ Stunde vornimmt, oft recht beträchtlich nach oben und unten schwanken. Wie schon gesagt, sind die hier mitgeteilten Versuche nur bei Nüchternen vorgenommen worden. Jede Person wurde mindestens zweimal meist öfters gezählt, wobei sich stets ein deutlicher Leucozytensturz ergab. Es sind wohl so die Forderungen einer mehrmaligen Leucozytenzählung, wie sie Glaser und Hofstädt neben den sonst üblichen Cautelen gefordert haben, in diesen Versuchen erfüllt worden.

Es wurde nun das Verhalten der Leucozyten nach Injektion von Glutarsäure untersucht. Die in den Versuchen verwendete Glutarsäure wurde von der Firma C. A. F. Kahlbaum Berlin-Adlershof bezogen und unter Zusatz von Novocain in eine Lösung gebracht, daß in 1 cm 1 mg Glutarsäure enthalten war. Die Versuche wurden in genau derselben Art vorgenommen, wie die oben beschriebenen Phloridizinversuche. Hierbei fand sich nun, wie es die nachstehende Tabelle zeigt, entweder eine Steigerung der Leucozytenwerte nach Glutarsäureinjektion oder es trat zum mindesten keine Senkung ein.

Tabelle II

	Nüchtern-wert d. Leucozyten	20' nach d. Inj.	25' n. d. Inj.	30' n. d. Inj.	45' n. d. Inj.	50' n. d. Inj.	70' n. d. Inj.
Pr (Ca ventriculi) . . .	4800	7300			5700		7000
Qu (Otitis media) . . .	6400		8200			5500	
Th (Basedowoid) . . .	5500			7700		5700	
Br (Chobecystitis) . . .	8000		10200			6000	
Pr (Neurasthenie)	6000		7200			5800	
Gu (Cystopyelitis)	5600		6500			5000	
We (Grippe)	4500	5900				4400	
Pe (Tbc peritonaei) . . .	7000	8400		6900			

Irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen außer dem momentanen Schmerz bei der Injektion wurden nicht beobachtet. Wenn sich auch keine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Größe der Steigerung und der Zeit, in der sie eintrat, bringen ließ, so trat doch in der Mehrzahl der Fälle die Leucozytensteigerung 25—30 Minuten nach der Glutarsäureinjektion ein. Die Zunahme der Leucozyten betrug durchschnittlich 20—35%.

Die folgende Versuchsreihe, in der den Patienten 1 mg Phloridzin und 1 mg Glutarsäure in einer Mischspritze injiziert wurden, ergab ein ähnliches Resultat wie Phloridzin allein, wenn auch nicht in demselben Ausmaße. Wir geben einige Versuche.

Tabelle III

	Nüchtern-heit d. Leu-cozyten	20' nach d. Misch-spritze	30' p. mg	60' p. mg
Re (Tbc. peritonaei) . . .	6700	4400		5200
Kä (Adnexitis)	8000	6300	7700	

Da die Versuche mit Glutarsäure allein ergeben hatten, daß die Glutarsäurewirkung durchschnittlich 10' später als die Phloridzinwirkung eintrat, so wurde eine neue Versuchsreihe angesetzt, in der die Glutarsäure 10 Minuten vor dem Phloridzin gespritzt wurde. Diese Versuche hatten das interessante Ergebnis, daß in allen untersuchten Fällen ohne Ausnahme die Leucozytenwerte unverändert blieben.

Tabelle IV

	Nüchternwert d. Leucozyten	15' nach d. 2. Inj.	35' nach d. 2. Inj.	40' nach d. 2. Inj.
Pu (Otitis media)	5500	5200	4900	5200
Tn (Basedowoid)	6000	6300	6200	6100
Br (Cholecystitis)	4400	4600	4600	4700
Gu (Systopyelitis)	5300	5400	5100	5500
Hn (Tbc. latens).	5000	4700	4600	4900
We (Grippe)	6700	6500	6600	6400

Die Differenzen der einzelnen Leucozytenwerte betrugen durchschnittlich 5%, lagen also innerhalb der Fehlerquelle der Methode selbst.

Es wurden nun eine Reihe von Kontrolluntersuchungen vorgenommen. Einer Anzahl von Patienten wurde 1 ccm aq. dest. subcutan injiziert und in Abständen von 10 Minuten Leucozytenzählungen vorgenommen. Hierbei ergab sich keine Aenderung der Leucozytenwerte. Das gleiche Ergebnis hatte eine Versuchsreihe, in der subcutan Novocain in derselben Concentration wie es der Phloridzin- und Glutarsäurelösung zugesetzt war, injiziert wurde. Auch hier blieben die Leucozytenwerte unverändert.

Von den Homologen der Glutarsäure wurde nur das Verhalten der Bernsteinsäure gegenüber dem Phloridzin geprüft. Die Bernsteinsäure, die als chemisch rein von der Firma C. A. F. Kahlbaum bezogen wurde, wurde unter Zusatz von Novocain in eine Lösung gebracht, daß in einem ccm Lösung 1 mg Bernsteinsäure enthalten war. Diese Versuche zeigten nach etwa 15'—20' eine geringe Leucozytensenkung, die sich nach etwa 40'—50' wieder ausglich.

Tabelle V

	Nüchtern-wert d. Leucocyten	15' p. inj.	35' p. inj.	50' p. inj.
Kü (Adnexitis)	6000	5500		5800
Sty (Cholecystitis)	5300	4500		4900
St (Cholecystitis)	6200	5400	5000	

Injizierte man 10' nach der Bernsteinsäureinjektion 1 mg Phloridzin, so bekam man die gleichen Ergebnisse wie mit Phloridzin allein.

Tabelle VI

	Nüchtern-wert d. Leucocyten	15' p. d. 2. Inj.	30' p. d. 2. Inj.	40' p. d. 2. Inj.
Gu (Cystopyelitis)	5700	3700	5000	5200
Sty (Cholecystitis)	6800	5200	7000	7200

Wir sind uns bewußt, mit unserer verhältmäßig geringen Zahl von Versuchen die angeschnittene Frage noch nicht mit Sicherheit als gelöst betrachten zu können, glauben aber, einen kleinen Beitrag zur Klärung der Frage gegeben zu haben.

Zusammenfassung: Es wird an einer beschränkten Anzahl von Fällen gezeigt, daß durch eine 10' zuvor erfolgte Injektion von Glutarsäure die Leucozyten senkende Wirkung des Phloridzins anfgehoben wird.

Literatur.

Baer & Blum.

Ueber die Einwirkung chem. Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose I. Hofmeisters Beiträge 1907. 10. 80.

Baer & Blum.

Ueber die Einwirkung chem. Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose II. Hofmeisters Beiträge 1908. 11. 101.

Baer & Blum.

Zur Wirkung der Glutarsäure auf den Phloridzindiabetes. Dtsch. med. Wochenschrift 1908.

Baer & Blum.

Ueber die Einwirkung chem. Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose III. Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie 1911. 65. 1.

Frank & Isaac.

Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie 1911. 64. 309.

G. G. Wilenko.

Zur Kenntnis der Glutarsäurewirkung auf den Phloridicindiabetes. Dtsch. med. Wochenschrift 1908. 34. 1385.

A. Dünner & H. Berkowitz.

Blutuntersuchungen bei Phloridzin. Dtsch. med. Wochenschrift 1923. Heft 33.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Adolf Hilfstein am 31. XII. 1899 zu Charlottenburg geboren, besuchte ich das hiesige Friedrichs-Realgymnasium. Das Abiturientenexamen bestand ich September 1919 im Hohenzollern-Realgymnasium zu Berlin-Schöneberg. Am 5. Januar 1920 wurde ich in der medizinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatriculiert, wo ich Februar 1922 das Physikum und März 1925 das Staatsexamen bestand. Während des praktischen Jahres war ich in der III. med. Universitätsklinik und auf der I. inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Neukölln tätig. Vom 1. April bis 31. September 1926 war ich Volontärassistent an der chirurgischen Abteilung des städt. Krankenhauses Weißensee. Seit dem 1. Oktober 1926 bin ich Assistenzarzt am Wöchnerinnenheim der Heilsarmee, Berlin.